

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	3
PALAVRAS-CHAVE	5
INTRODUÇÃO	6
MATERIAIS E MÉTODOS	8
RESULTADOS	9
DISCUSSÃO	22
AGRADECIMENTOS	29
REFERÊNCIAS	30

RESUMO

Introdução: A hiperactividade vesical caracteriza-se pela presença de polaquiúria e imperiosidade miccional, com ou sem incontinência, usualmente acompanhada de nictúria. É uma patologia frequente que compromete significativamente a qualidade de vida do doente, causando isolamento social, frustração e ansiedade.

Objectivos: Analisar a eficácia e duração de acção da administração intravesical de Toxina Botulínica A (BoNT/A) em doentes com hiperactividade vesical. A dor ou incómodo provocados pela sua administração, a segurança, os efeitos secundários e os custos deste tratamento serão outros parâmetros a avaliar.

Metodologia: Estudo retrospectivo realizado no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos HUC. Foram estudados doentes com hiperactividade vesical tratados com BoNT/A, entre 1 de Janeiro de 2009 e 30 de Abril de 2010. Análise estatística efectuada utilizando SPSS 19.0. Utilizaram-se os Testes do Qui-quadrado e T de Student para avaliar a significância estatística.

Resultados: 45,45% dos doentes apresentavam hiperactividade vesical neurogénica e 54,55% hiperactividade vesical idiopática. Os anticolinérgicos eram contra-indicados em 9,1%, ineficazes em 69,7% e não tolerados em 21,2%. 63,6% dos doentes foram submetidos a várias administrações – em média três. Utilizou-se Botox® em 23,53% doentes e Xeomin® em 76,47%. O tratamento mostrou-se eficaz em 84,85%. O sucesso não era influenciado pela idade ($p=.394$), sexo ($p=.731$), etiologia ($p=.215$) e dose de toxina ($p=.089$). Quando eficaz, a média da duração de efeito era de 7,04 meses ($\sigma=3,66$). Nos doentes com hiperactividade

vesical neurogénica a média foi 7,09 ($\sigma=3,05$) e quando a doença é idiopática, 7 meses ($\sigma=4,2$). A duração de efeito era dependente da idade ($p=.000$), mas não do sexo ($p=.107$). Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre Botox® e Xeomin® para a dose de 100U ($p=.040$), mas não para 200U ($p=.490$) ou 300U ($p=.115$). Sem diferença estatisticamente significativa entre a duração de efeito com 100U e 200U ($p=.890$), 200U e 300U ($p=.565$) e 100U e 300U ($p=.584$). A maioria dos doentes classificou o procedimento como incómodo e doloroso. Ocorreram efeitos adversos em 15,2% da amostra, independentes da idade ($p=.466$), sexo ($p=.492$) e dose de fármaco ($p=.443$). Relativamente à eficácia, 91,67% melhoraram, 4,17% mantiveram o quadro e 4,17% pioraram. A utilização dos anticolinérgicos mais selectivos é mais cara que a administração da BoNT/A mais barata (Xeomin®).

Conclusão: A BoNT/A é uma terapêutica eficaz e segura para os doentes com hiperactividade vesical, independentemente da etiologia. Contudo, são necessários mais estudos, com amostras maiores, para que o seu papel seja claramente definido e linhas de orientação mais consensuais sejam estabelecidas.

ABSTRACT

Background: The overactive bladder is characterized by the presence of pollakiuria and voiding urgency, with or without incontinence, usually accompanied by nycturia. This frequent pathology significantly compromises the quality of life of patients, causing social isolation, frustration and anxiety.

Objectives: Analyze the efficacy and duration of action of intravesical botulinum toxin A (BoNT/A) in patients with overactive bladder. Pain or discomfort caused by the administration, safety, side effects and cost of this treatment are other factors to evaluate.

Methods: Retrospective study conducted in the Department of Urology and Renal Transplantation of UHC. Patients with overactive bladder treated with BoNT/A, between 1 January 2009 and 30 April 2010 were the target of this study. Statistical analysis was performed using SPSS 19.0. Chi-square and T Student's tests were used to evaluate statistical significance.

Results: 45.45% of patients had neurogenic overactive bladder and 54.55% idiopathic overactive bladder. Anticholinergic drugs were contraindicated in 9.1%, ineffective in 69.7% and not tolerated by 21.2%. 63.6% of patients underwent several administrations - an average of three. Botox® was used in 23.53% patients and Xeomin® in 76.47%. Treatment was effective in 84.85%. Success was not influenced by age ($p=.394$), gender ($p=.731$), etiology ($p=.215$) and dose of toxin ($p=.089$). When effective, the average duration of effect was 7.04 months ($\sigma=3.66$). In patients with neurogenic overactive bladder, the mean was 7.09 ($\sigma=3.05$); and when the disease is idiopathic, 7 months ($\sigma=4.2$). The duration of effect depended on age

($p=0.000$), but not sex ($p=0.107$). There was a statistically significant difference between Botox® and Xeomin® for a dose of 100U ($p = 0.040$), but not for 200U ($p = 0.490$) or 300U ($p = 0.115$). No statistically significant difference between the duration of effect with 100U and 200U ($p = 0.890$), 200U and 300U ($p = 0.565$) and 100U and 300U ($p = 0.584$) was found. The majority of patients classified the procedure as cumbersome and painful. Adverse events occurred in 15.2% of the sample, independently of age ($p = 0.466$), gender ($p = 0.492$) and drug dose ($p=0.443$). With regard to efficiency, 91.67% improved, 4.17% kept the symptomatology and 4.17% worsened. The use of more selective anticholinergics is more expensive than the administration of the cheaper BoNT/A (Xeomin®).

Conclusion: BoNT/A is an effective and safe therapy for patients with overactive bladder, regardless of etiology. However, further studies are needed, with larger samples so that their role is clearly defined and more consensual guidelines are established.

PALAVRAS-CHAVE

Hiperactividade vesical, hiperactividade vesical neurogénica, hiperactividade vesical idiopática, hiperactividade do detrusor, contracções não-inibidas, toxina botulínica, anticolinérgicos, Botox®, Xeomin®.

INTRODUÇÃO

A hiperactividade vesical caracteriza-se pela presença de polaquiúria e imperiosidade miccional, com ou sem incontinência, usualmente acompanhada de nictúria.[1] Esta entidade é uma patologia frequente, que compromete de sobremaneira a qualidade de vida do doente, causando isolamento social, frustração e ansiedade.

Os mecanismos etiopatogénicos subjacentes à hiperactividade vesical ainda não são completamente conhecidos, contudo existem três teorias principais: a hipótese neurogénica, a miogénica e a autónoma periférica. Segundo a hipótese neurogénica, uma lesão a nível central, ao diminuir a inibição supra-pontina, vai permitir uma excitação não inibida do músculo detrusor. De acordo com a hipótese miogénica, a hipercontractilidade do detrusor deve-se ao aumento do número de contracções espontâneas e da sua propagação. A última hipótese sugere que a actividade normal da bexiga é modular. Assim, a hiperactividade vesical resultaria do aumento da coordenação da actividade destes módulos através do plexo miovesical.[2]

Os anticolinérgicos orais têm sido amplamente usados como terapêutica de primeira linha no tratamento da hiperactividade vesical.[3] Contudo, estes fármacos têm uma eficácia muito variável, importantes efeitos secundários (boca seca, obstipação, visão turva, sonolência e taquicardia) e estão contra-indicados em alguns doentes.[4] Assim, têm sido investigados novos fármacos mais selectivos e alternativas, para aplicação intravesical, como a Toxina Botulínica A (BoNT/A).

A BoNT/A é uma proteína produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Esta toxina é composta por uma cadeia pesada (100 kDa) e por uma cadeia leve (50 kDa), que é a responsável pela inibição da exocitose da acetilcolina. A cadeia pesada possibilita a ligação irreversível da toxina ao terminal motor pré-sináptico, permitindo a sua entrada na célula por

endocitose. A ponte dissulfídica que liga as duas cadeias é quebrada e a cadeia leve é translocada da vesícula endocítica para o citoplasma.[5,6] A cadeia leve actua especificamente num grupo de proteínas conhecido como SNAREs (soluble N-ethylmaleimide sensitive fusion attachment protein receptor), que são responsáveis pela fusão da vesícula pré-sináptica com a membrana plasmática. Existem dois grupos de SNAREs: as que estão associadas à vesícula pré-sináptica (v-SNARE) e as que estão associadas à membrana plasmática (t-SNARE). Esta última é composta por duas proteínas: a proteína sinaptosomal (SNAP-25) e a syntaxina. A BoNT/A exerce uma actividade proteolítica sobre a SNAP-25, impedindo assim a exocitose da acetilcolina, o que resulta numa desinervação química temporária, que leva a acontractilidade do músculo detrusor.[7]

Além disso, a BoNT/A tem uma acção antinociceptiva ao inibir a libertação de vários neurotransmissores nos terminais periféricos dos neurónios sensitivos (glutamato, substância P e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina) e ao diminuir a expressão do TRPV1 (transient receptor potencial vanilloid) e do P2X3 (receptor purinérgico). [8,9,10]

O somatório destes efeitos leva a uma duradoura inibição dos mecanismos aferentes e eferentes, que são a base fisiopatológica para a sintomatologia da hiperactividade vesical. [4]

Os objectivos deste estudo são analisar a eficácia (grau de satisfação e melhoria da qualidade de vida do doente) e duração de acção da administração intravesical de BoNT/A, em doentes com hiperactividade vesical. A dor ou incómodo provocados pela aplicação do produto, a segurança e efeitos secundários deste fármaco serão também parâmetros a avaliar. Pretende-se ainda estudar o impacto económico deste tratamento, comparando o preço duma administração de BoNT/A, com o custo da terapêutica com anticolinérgicos orais durante o período médio de duração de acção de uma administração intravesical de BoNT/A, tendo apenas em consideração o custo dos fármacos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo retrospectivo foi realizado no Serviço de Urologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

A amostra foi constituída pelos doentes com hiperactividade vesical submetidos ao tratamento com BoNT/A, no período de 1 de Janeiro de 2009 a 30 de Abril de 2010.

Para a administração intravesical de BoNT/A foi utilizado um citoscópio rígido, com canal de trabalho e unha de Albarran, lente de 30° e agulha de injeção intravesical, com ou sem a respectiva bainha. O procedimento foi feito sob anestesia local obtida com a instilação prévia de 20ml de lidocaína a 2%, em 50ml de soro fisiológico. Diluiu-se a toxina em soro fisiológico (10U/ml) e realizaram-se injeções sub-uroteliais de 1 ml cada, nas paredes posterior e laterais da bexiga, poupando o trígono.

Como profilaxia antibiótica prescreveu-se, na maioria dos casos, a Ciprofloxacina 500mg ou o Cotrimoxazol 960mg, na manhã da intervenção.

Os dados foram colhidos através da consulta dos processos únicos dos doentes e de entrevistas telefónicas feitas aos mesmos.

Análise estatística

A análise estatística foi feita através do software SPSS versão 19.0 para o Windows Microsoft. O Teste do Qui-quadrado e o Teste T de Student foram aplicados para avaliar a significância estatística.

Um valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

De uma amostra de 51 tratamentos realizados a um grupo de 33 doentes, 11 eram homens e 22 eram mulheres. A idade média da amostra era 51,93 anos, com um desvio padrão de 17,94. A idade mínima deste grupo de doentes era 18 anos e a máxima 82 anos.

No que concerne à etiologia, 45,45% dos doentes apresentavam hiperactividade vesical neurogénica e 54,55% hiperactividade vesical idiopática. Os traumatismos vértebro-medulares foram a causa mais frequente de hiperactividade vesical neurogénica (21,21%), seguindo-se a esclerose múltipla (9,09%) e os acidentes vasculares encefálicos (3,03%); 12,12% dos doentes apresentavam outras causas neurológicas, como espinha bifida, siringomielia, adrenoleucodistrofia e mielite transversa (Figura 1).

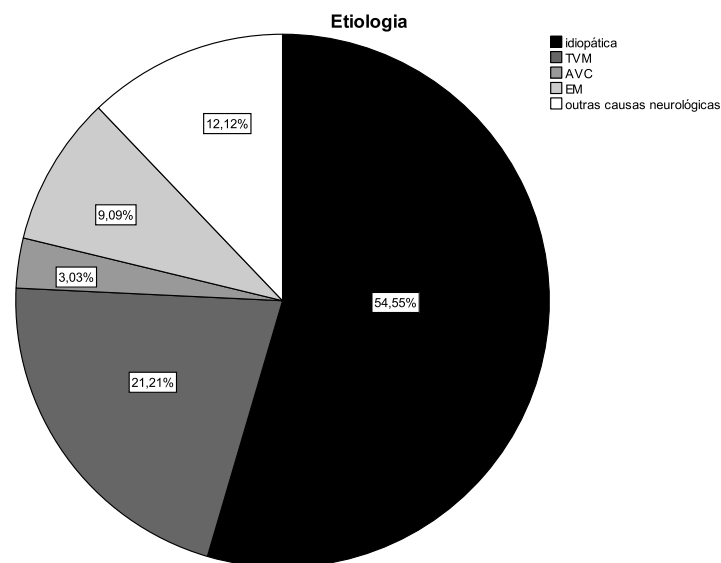


Figura 1 – Etiologia da hiperactividade vesical no grupo de doentes estudado.

Apenas 19 doentes foram submetidos a um estudo urodinâmico informatizado antes do tratamento com BoNT/A, os restantes foram submetidos a cistometria “eye ball”. Relativamente aos doentes que efectuaram o estudo urodinâmico informatizado, 15 não

apresentavam evidência de obstrução. Os resultados obtidos nos estudos urodinâmicos estão resumidos na Tabela I.

Tabela I – Resultados dos estudos urodinâmicos realizados em 19 doentes.

Estudo urodinâmico	Média	Desvio Padrão
Pressão máxima do detrusor (cmH ₂ O)	51,11	30,60
Urgência (ml)	213,53	138,70
Leak Point (ml)	150,11	116,48
Capacidade vesical máxima (ml)	244,89	132,45
Contrações não inibidas (ml)	141,94	97,80

Os anticolinérgicos estavam contra-indicados em 9,1% dos doentes. Apresentaram-se ineficazes em 69,7% dos doentes e não foram tolerados em 21,2% da amostra.

Em média, foram realizados 3 tratamentos com BoNT/A por doente, com um mínimo de 1 e um máximo de 9 tratamentos, sendo que a maioria (63,6%) foi submetida a mais do que um tratamento (Tabela II).

Tabela II – Número de tratamentos realizados por doente.

	N.º de tratamentos realizados						Total
	1	2	3	4	5	9	
Hiperactividade vesical Idiopática	8	5	3	1	0	1	18
Neurogénica	4	5	2	3	1	0	15
Total	12	10	5	4	1	1	33

No que concerne à toxina utilizada, em 23,53% dos doentes recorreu-se ao Botox® (onabotulinumtoxin A) e em 76,47% ao Xeomin® (incobotulinumtoxin A).

A média do número de unidades utilizada foi de 229,4, com um desvio padrão de 67,41 (Tabela III).

Tabela III – Número de unidades de BoNT/A administradas em cada tratamento.

N.º de unidades administradas

N.º de unidades administradas	N.º de doentes	Percentagem (%)
100	6	11,8
200	24	47,1
300	21	41,2
Total	51	100,0

O sucesso da terapêutica com BoNT/A, traduzido pela diminuição do número e volume de perdas e dos episódios de urgência, foi observado em 84,85% dos doentes (Figura 2). Nos doentes em que o tratamento foi ineficaz (15,15%), 12,12% sofriam de hiperactividade vesical idiopática.

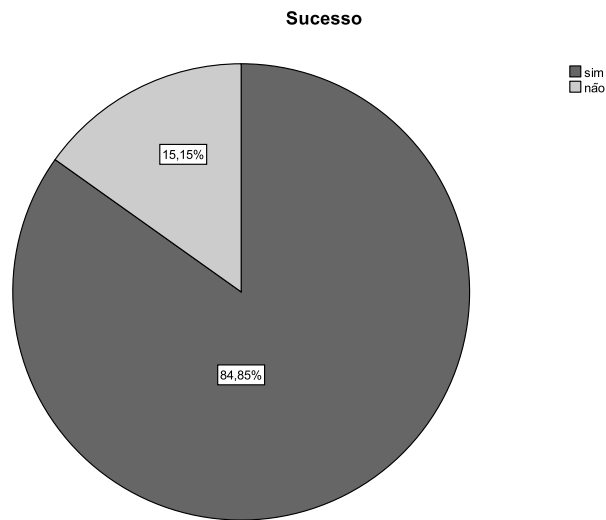


Figura 2 – Sucesso da terapêutica com BoNT/A.

O sucesso da terapêutica não foi influenciado pela idade ($p=.394$), nem pelo sexo ($p=.731$).

O tipo de hiperactividade vesical não implicou um maior ou menor sucesso da terapêutica ($p=.215$) (Tabela IV).

Tabela IV – Relação entre a etiologia e o sucesso da terapêutica com BoNT/A.

	Sucesso		Total
	Sim	Não	
Hiperactividade vesical Idiopática	14	4	18
Neurogénica	14	1	15
Total	28	5	33

Teste do Qui-quadrado ($p=.215$)

O efeito não se mostrou dose-dependente. ($p=.089$) (Tabela V).

Tabela V – Relação entre a dose utilizada e o sucesso da terapêutica com BoNT/A.

	N.º de unidades administradas			Total
	100	200	300	
Sucesso Sim	5	19	21	45
Não	1	5	0	6
Total	6	24	21	51

Teste do Qui-quadrado ($p=.089$)

O tratamento mostrou-se ineficaz em 5 doentes (15,15%), dos quais, em 3 foi administrado Xeomin® e em 2 Botox®. A dose média utilizada foi 180 unidades, com um desvio padrão de 44,72.

Nos doentes em que a BoNT/A foi eficaz, a média da duração de efeito foi de 7,04 meses, com um desvio padrão de 3,66.

Através do Teste do Qui-quadrado, constatou-se que a duração de efeito estava dependente da idade dos doentes ($p=.000$), mas a relação entre ambas não era linear (Pearson's $R=-.040$).

Utilizando o teste anteriormente referido, verificou-se que a duração de efeito era independente do sexo dos doentes ($p=.107$).

Recorrendo ao Teste do Qui-quadrado, verificou-se que as variáveis duração de efeito e marca de BoNT/A utilizada eram independentes ($p=.117$). Para aferir a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre a duração de efeito de uma aplicação de Botox® e a duração de efeito de uma aplicação de Xeomin®, para as mesmas doses, recorreu-se ao Teste T de Student para variáveis independentes. Para a dose de 100 unidades, assumindo que

as variâncias eram iguais ($p=.312$), existia uma diferença estatisticamente significativa entre a duração de efeito média com o Botox® e com o Xeomin® ($p=.040$). A duração de efeito média nos doentes aos quais foi administrado o Xeomin® foi de 3 meses, mostrando-se o Botox® superior com uma duração de efeito média de 11 meses. Para a dose de 200 unidades, assumindo que as variâncias eram iguais ($p=.190$), não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre a duração de efeito média dos dois fármacos ($p=.490$). Para a dose de 300 unidades, assumindo que as variâncias não eram iguais ($p=.019$), não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre a duração de efeito média dos dois fármacos ($p=.115$).

Através do Teste do Qui-quadrado, constatou-se que a duração de efeito e a dose eram variáveis independentes ($p=.380$). Assumindo que as variâncias eram iguais ($p=.969$, $p=.088$ e $p=.319$, respectivamente), não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre as médias da duração de efeito com a dose de 100 e 200 unidades ($p=.890$), 200 e 300 unidades ($p=.565$) e 100 e 300 unidades ($p=.584$).

No grupo de doentes com hiperactividade vesical idiopática, em 17,9% dos casos a duração de efeito foi nula, contra 4,3% no grupo de doentes com hiperactividade vesical neurogénica. A duração de efeito média nos doentes com hiperactividade vesical idiopática foi de 7 meses, com um desvio padrão de 4,2. Nos doentes com hiperactividade vesical neurogénica, a duração de efeito média foi de 7,09 meses, com um desvio padrão de 3,05. Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre as médias da duração de efeito na hiperactividade vesical idiopática e na hiperactividade vesical neurogénica ($p=.633$).

A dor e o incómodo causados pela administração intravesical da BoNT/A foram avaliados através de uma escala de 1 a 5 (1 – não doloroso/incómodo, 2 – pouco doloroso/incómodo, 3 - doloroso/incómodo, 4 – muito doloroso/incómodo, 5 – extremamente

doloroso/incómodo). A maioria dos doentes apontou o procedimento como doloroso e incómodo (Tabela VI).

Tabela VI – Dor e incómodo causados pela administração intravesical de BoNT/A.

Dor/Incómodo

	N.º de doentes	Percentagem (%)
1	6	18
2	8	24
3	15	45
4	4	12
5	0	0
Total	33	100

Relativamente aos efeitos adversos decorrentes do tratamento com BoNT/A, 15,2% dos doentes apresentaram complicações como astenia (6,1%), dificuldade a urinar (3%) e retenção urinária aguda (6,1%) (Tabela VII). Nos doentes em que surgiram efeitos adversos, o Xeomin® foi utilizado em 80% dos casos e o Botox® em 20%. A média da dose utilizada foi de 240, com um desvio padrão de 54,8.

Tabela VII - Efeitos adversos decorrentes do tratamento com BoNT/A.

Efeitos Adversos

	N.º de doentes	Percentagem (%)
Não	28	84,8
Astenia	2	6,1
Dificuldade a urinar	1	3,0
Retenção urinária	2	6,1
Total	33	100,0

Os efeitos adversos da BoNT/A não eram dose-dependentes ($p=.443$) (Tabela VIII).

Tabela VIII – Relação entre os efeitos adversos e a dose utilizada.

	N.º de unidades administradas			Total
	100	200	300	
Efeitos adversos Não	6	19	18	43
Sim	0	5	3	8
Total	6	24	21	51

Teste do Qui-quadrado ($p=.443$)

A taxa de efeitos adversos não se mostrou influenciada pelo número de tratamentos realizados ($p=.131$), nem pela idade ($p=.466$) e nem pelo sexo ($p=.492$).

A evolução do número e do volume de perdas antes e depois da administração intravesical de BoNT/A foi analisada através do número de pensos, de fraldas e de auto-algalações que os doentes necessitavam de fazer por dia (Tabela IX, Figura 3, Figura 4).

Dentro da amostra, 9 doentes não necessitavam de usar pensos ou fraldas ou de fazer auto-algalações ou algaliação permanente, pois não apresentavam perdas e esvaziavam adequadamente a bexiga.

Tabela IX - Evolução do número de perdas antes e depois da administração intravesical de BoNT/A.

Doente	Antes da terapêutica com BoNT/A	Depois da terapêutica com BoNT/A
1	4 pensos	3 pensos
2	1 penso	0 pensos
3	3 pensos	0 pensos
4	4 a 6 pensos	0 pensos
5	3 pensos	0 pensos
6	2 a 3 pensos	0 pensos
7	4 pensos	3 pensos
8	3 a 4 pensos	1 a 2 pensos
9	4 pensos	0 pensos
10	4 a 5 pensos	10 pensos
11	24 pensos	5 a 6 pensos
12	5 a 6 pensos	0 pensos
13	2 a 3 pensos	1 a 2 pensos
14	4 fraldas	1 fralda
15	3 a 4 fraldas	3 pensos
16	2 fraldas	1 penso
17	2 a 3 fraldas	0 fraldas

18	Auto-algaliação de 2 em 2h	Auto-algaliação de 4 em 4h
19	Algaliação permanente	Auto-algaliação de 5 em 5h
20	Auto-algaliação de 3 em 3h	Auto-algaliação de 4 em 4h
21	Auto-algaliação de 4 em 4h	Auto-algaliação de 5 em 5h
22	Algaliação permanente	Auto-algaliação de 5 em 5h
23	Auto-algaliação de 6 em 6h	Auto-algaliação de 8 em 8h
24	Auto-algaliação de 3 em 3h	Auto-algaliação de 3 em 3h

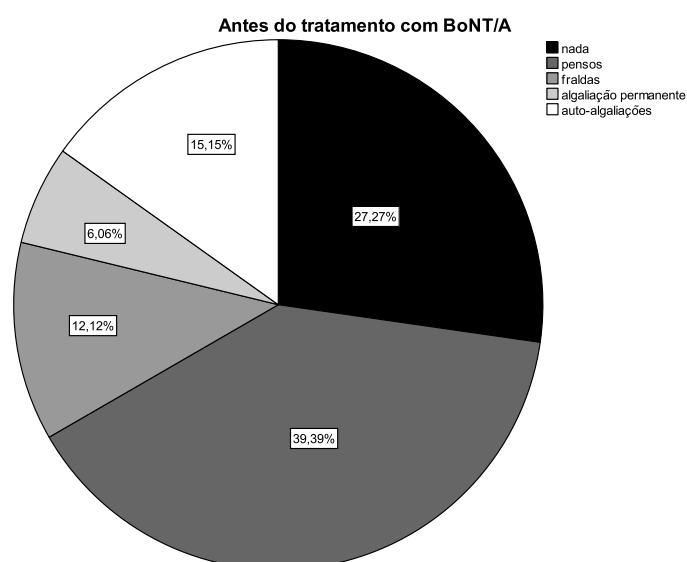


Figura 3 – Percentagem de doentes que usavam pensos ou fraldas, recorriam a auto-
algaliações ou necessitavam de algaliação permanente antes do tratamento com BoNT/A.

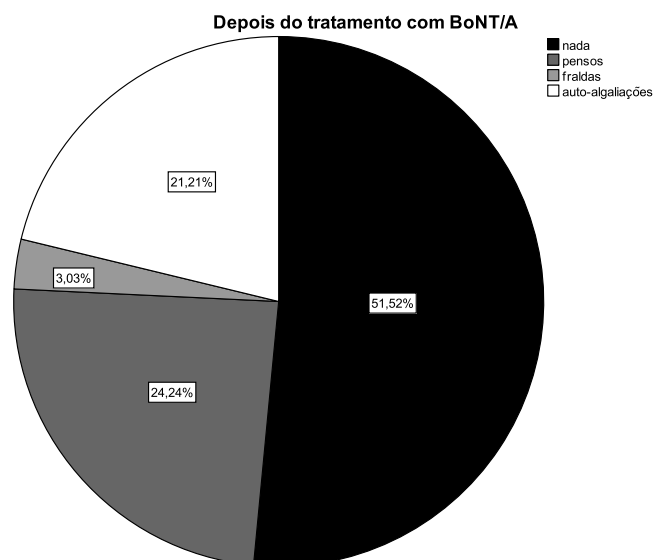


Figura 4 – Percentagem de doentes que usam pensos ou fraldas, recorrem a auto-algalições ou necessitam de algaliação permanente depois do tratamento com BoNT/A.

No que concerne aos 24 doentes que apresentavam incontinência, em 4,17% não houve alteração do quadro clínico, 4,17% pioraram e 91,67% melhoraram quanto ao número de perdas por dia (Tabela X). Saliente-se que 24,2% dos doentes obtiveram continência completa após o tratamento.

Tabela X – Evolução do quadro clínico após a administração intravesical de BoNT/A.

Evolução do quadro clínico

	N.º de doentes	Percentagem
Manteve-se	1	4,17
Piorou	1	4,17
Melhorou	22	91,67
Total	24	100,0

Saliente-se que o número de doentes com necessidade de fazer auto-algaliações aumentou, pois os dois doentes que usavam sonda permanente passaram a fazer auto-algaliações.

Ao serem inquiridos sobre a terapêutica com BoNT/A 81,82% dos doentes estavam satisfeitos, preferindo este tratamento à terapêutica com anticolinérgicos. No entanto, 6,06% os doentes mostraram-se insatisfeitos quer com a administração intravesical de BoNT/A, quer com a terapêutica com anticolinérgicos (Figura 5).

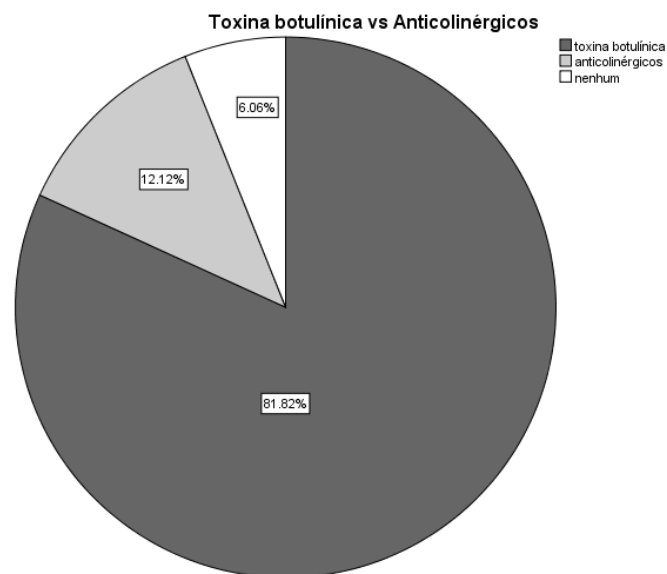


Figura 5 – Preferência dos doentes relativa às várias modalidades de tratamento.

Após o tratamento com BoNT/A, 75,8% dos doentes deixaram de necessitar de medicação anticolinérgica.

A comparação entre os custos de uma administração de 200U de Xeomin® e de Botox® e a terapêutica com Spasmoplex® (Cloreto de tróspio), Mictonorm® (Propiverina) e Vesicare® (Solifenacina) durante 7,04 meses encontra-se exposta na Tabela XI.

Saliente-se que esta análise compara apenas os custos dos fármacos, não levando em consideração os custos associados a pessoal médico e de enfermagem, material cirúrgico, custo da analgesia e da profilaxia antibiótica.

Tabela XI – Comparação do custo entre várias marcas de fármacos.

Marca	Spasmoplex®	Mictonorm®	Vesicare®	Xeomin®	Botox®
Custo	90€	294€	418€	403€	456€

DISCUSSÃO

A hiperactividade vesical caracteriza-se pela presença de imperiosidade miccional e polaquiúria, com ou sem incontinência, usualmente acompanhada de nictúria.[1] Esta entidade é uma patologia frequente, que interfere com a actividade profissional, a vida social e familiar dos doentes, diminuindo a sua qualidade de vida, sendo também causa de isolamento social, perda de auto-estima e ansiedade.

Em 45,45% dos doentes a causa da hiperactividade vesical era neurológica. Os restantes 54,55% apresentavam hiperactividade vesical idiopática. A inibição da actividade contráctil pelos centros nervosos superiores é um requisito fundamental para que haja continência urinária. Assim, uma lesão neurológica, como um traumatismo vértebro-medular, esclerose múltipla ou AVE, pode afectar essa inibição, permitindo um nível anormal de actividade contráctil do detrusor.[11]

No que concerne à técnica de administração utilizada, apesar de não existirem estudos conclusivos, existem evidências de que a injeção sub-urotelial possa ser mais vantajosa que a injeção de toxina no detrusor. A nível sub-urotelial a densidade de receptores muscarínicos é dupla da existente a nível do detrusor, por outro lado também se demonstrou a existência de libertação de acetilcolina no sub-urotelio. Assim, o bloqueio da libertação de acetilcolina a nível sub-urotelial pode desempenhar um importante papel no controlo da hiperactividade vesical.[7] Além disso, é a nível sub-urotelial que existe uma grande densidade de receptores envolvidos na mecano-sensação da bexiga, como o TRPV1 e o P2X3. A diminuição destes receptores sub-uroteliais, induzida pela aplicação de BoNT/A, está relacionada com a melhoria dos sintomas de urgência.[8] Por outro lado, a injeção intramuscular pode estar relacionada com uma maior taxa de efeitos secundários graças à difusão da toxina para os tecidos envolventes e à sua entrada para a corrente sanguínea.[12] Apesar do receio de que as

injecções a nível do trígono possam despolar ou agravar um refluxo vesico-uretérico pré-existente, não existem estudos que suportem tal teoria. [13]

A maioria dos doentes (45%) classificou o procedimento como doloroso e incómodo, mas referem que os benefícios obtidos com o tratamento sobrepõem o desconforto inerente à administração intravesical da BoNT/A.

A BoNT/A revelou-se eficaz em 84,85% dos doentes, com diminuição dos episódios de urgência e de incontinência. Estes resultados são suportados por várias publicações feitas nesta área. Num estudo com uma amostra de 57 doentes com bexiga neurogénica, 50% dos doentes aos quais foi administrado Botox® apresentaram redução dos episódios de incontinência.[14] Em doentes com hiperactividade vesical idiopática, um estudo verificou uma diminuição de 40% no peso dos pensos e uma diminuição de 5 pensos por dia, para 1,5 pensos por dia depois do tratamento com BoNT/A.[15] Relativamente ao número de episódios de urgência, vários estudos apontam uma diminuição dos mesmos em 70,5% (63%-78%) dos doentes.[16]

A redução do número de episódios de urgência e de incontinência traduzida pela diminuição do uso de pensos e de fraldas e na diminuição da frequência das auto-algiações, reflectiu-se positivamente na qualidade de vida dos doentes.

Na amostra estudada, 15,15% dos doentes não obtiveram melhoria clínica com a administração intravesical de BoNT/A. A ineficácia do tratamento pode resultar do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, da utilização de doses elevadas de toxina, de curtos intervalos de tempo entre as administrações, de susceptibilidade genética, de imunoresistência prévia a outro serotipo de toxina botulínica ou da qualidade do antigénio. [17]

Nos restantes doentes a duração de efeito média foi de 7,04 meses, com um desvio padrão de 3,66 meses, o que é congruente com resultados apoiados por outros estudos, nos

quais a duração média do efeito vai de 6 a 9 meses.[18,19] Apesar da diferença não ter sido estatisticamente significativa ($p=.633$), nos indivíduos com hiperactividade vesical neurogénica (7,09 meses) a duração de efeito foi maior do que nos pacientes com hiperactividade vesical idiopática (7 meses). Uma revisão da literatura, feita pela Sociedade Europeia de Urologia, revelou que a duração média do efeito em pacientes com bexiga neurogénica era de 8 meses e nos pacientes com hiperactividade vesical idiopática era de 6 meses. Contudo, Popat et al. verificaram que os pacientes com hiperactividade vesical idiopática respondem à administração de BoNT/A com igual melhoria clínica e urodinâmica, apesar de nestes doentes serem utilizadas doses mais altas de BoNT/A.[20]

A reversibilidade do efeito da toxina poderá dever-se ao fenómeno de *sprouting* neuronal a partir do terminal nervoso, que permite estabelecer novas junções neuromusculares.[21] Contudo, há poucas evidências desse fenómeno existir na bexiga, o que pode ser explicado pela diminuição dos níveis do factor de crescimento neurotrófico na bexiga após a aplicação de BoNT/A. Este facto reforça o conceito de que o mecanismo de acção da BoNT/A difere entre músculos estriados e músculos lisos.[8] Outra hipótese consiste na recuperação funcional das terminações nervosas originais após várias semanas, o que leva ao restabelecimento da função sináptica.[21] Assim, torna-se necessário a administração periódica da toxina.

Do ponto de vista clínico, as injeções repetidas são tão eficientes quanto a primeira. Do ponto de vista urodinâmico, injeções repetidas de BoNT/A permaneceram eficazes na manutenção da capacidade vesical máxima e da pressão máxima do detrusor. Além disso, mesmo após injeções repetidas, a complacência da bexiga mantém-se normal, o que vem contrariar os receios de que múltiplos tratamentos poderiam levar à fibrose da parede vesical. Acrescente-se ainda que não se desenvolve tolerância à toxina, nem exacerbação de sintomas regionais, o que poderia resultar do aumento da inervação patológica após exposição à

BoNT/A.[22,23] Estas conclusões vão de encontro aos resultados obtidos, nos quais se verificou que o número de tratamentos não estava associado a uma maior taxa de complicações ($p=.131$).

Encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=.040$) entre a duração de efeito de 100U de Botox® e de Xeomin®, mas tal não se verificou para uma dose de 200U ($p=.490$), nem para a dose de 300U ($p=.115$). Frevert afirma que o Xeomin® e o Botox® têm potência, eficácia e difusão semelhantes. O facto da difusão ser sobreponível implica que os efeitos secundários decorrentes da propagação da toxina para a corrente sanguínea e tecidos envolventes é a mesma com as duas marcas. O autor sublinha ainda que o Xeomin®, ao contrário do Botox®, não contém neurotoxina inactiva, o que pode reflectir-se numa menor antigenicidade do Xeomin®.[24]

No que concerne à dose utilizada, neste estudo não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre as doses de 100U, 200U e 300U. Contudo, estudos recentes demonstraram que a melhoria clínica e urodinâmica está intimamente dependente da dose.[25]

De acordo com os dados obtidos, a duração de efeito foi igual nos dois sexos, mas não se encontrava linearmente relacionada com a idade.

Os efeitos adversos surgiram em 15,2% dos doentes. A astenia (6,1%) e a retenção urinária (6,1%) foram as reacções adversas mais frequentes, seguidos da dificuldade em urinar que se observou em 3% dos pacientes. De acordo com diversos estudos publicados, a BoNT/A está associada a vários efeitos adversos sistémicos, como astenia (2,2-6%), sintomas gripais e boca seca (10%), e locais, como dor no local da injeção, hematoma, dor pélvica [26], hematuria (3,2-5%), infecções urinárias (6,4-35%) e aumento do volume pós-residual, com necessidade de auto-algalições.[13]

Segundo alguns autores, o tratamento aumenta a taxa de infecções urinárias em doentes com hiperactividade vesical idiopática, mas não em doentes com bexiga neurogénica, sendo que nestes últimos o tratamento pode resultar numa diminuição do número de infecções urinárias.[27]

Definir a percentagem de doentes que necessitam de fazer auto-algalias, depois do tratamento com BoNT/A, não é um processo simples, pois as doses e os métodos de administração utilizados são variadas e as indicações para a realização de cateterizações não são consensuais. Independentemente do método ou da dose de fármaco utilizada, 25,4% (4-43%) dos doentes necessitaram de fazer auto-algalias após a administração intravesical de BoNT/A, durante três semanas a três meses. Uma conclusão interessante é que os doentes que precisaram de cateterização após o primeiro tratamento, também necessitaram de realizar nos tratamentos subsequentes.[16] Kuo et al. referem que um dos factores predisponentes desta complicação é um volume residual maior que 100ml antes do tratamento. Segundo alguns autores este efeito adverso não é dose-dependente, enquanto outros têm opinião contrária.[28]

Neste estudo verificou-se que os efeitos adversos não eram dose-dependentes, mas visto que o número de doentes estudado é reduzido, não é possível chegar a uma conclusão clara.

A técnica utilizada é outro factor passível de alterar a taxa de complicações. As injeções no músculo detrusor estão associadas a uma maior percentagem de efeitos adversos, que as suburoteliais, pois a difusão do fármaco para os tecidos adjacentes encontra-se facilitada na primeira.[12]

Não se estabeleceu uma relação entre os eventos adversos e a idade ($p=.466$), sendo a administração intravesical de BoNT/A segura em pacientes idosos.[29] Não foi encontrada uma relação entre o sexo e a taxa de efeitos adversos ($p=.492$), embora Kuo et al. apontem o sexo masculino como um factor de risco.

Saliente-se que todos os efeitos adversos são auto-limitados e não ameaçam a vida, embora possam ser muito incapacitantes em alguns doentes, especialmente naqueles com traumatismos vértebro-medulares.

O sucesso da terapêutica com BoNT/A foi a regra em 84,85% dos doentes.

A maioria dos doentes (81,82%) encontrava-se satisfeita com o tratamento com BoNT/A, o que se devia a uma franca melhoria na sua qualidade de vida. Este índice de satisfação é semelhante a índices encontrados por outros autores.[30] Assim, 81,8% dos doentes preferiram o tratamento com BoNT/A, contra 12,1% da amostra que preferiu os anticolinérgicos. Nesses doentes o tratamento com BoNT/A não foi eficaz. Em 6,1% dos casos nenhuma das modalidades satisfez os doentes, uma vez que ambos eram ineficazes (3,05%) ou a duração de efeito da BoNT/A era reduzida (3,05%).

Dos doentes em que o tratamento com BoNT/A foi eficaz, 12,12% mantêm a toma de anticolinérgicos, pois referem um melhor controlo dos sintomas com a associação dos dois tipos de terapêutica.

No que concerne à comparação dos custos de uma administração de 200U de Xeomin® e de Botox® e a terapêutica com Spasmoplex® (Cloreto de tróspio), Mictonorm® (Propiverina) e Vesicare® (Solifenacina) durante 7,04 meses, isto é, durante a duração de efeito média da BoNT/A, podemos concluir que embora exista uma diferença significativa com o Spasmoplex®, o Xeomin® é mais barato do que o Vesicare®. Assim, o custo dos anticolinérgicos mais selectivos e com menos efeitos secundários, como a Solifenacina, é maior do que o da BoNT/A mais barata (Xeomin®). Saliente-se que neste estudo comparou-se apenas o custo dos fármacos. Será importante fazer uma avaliação mais detalhada levando em conta os custos do pessoal médico e de enfermagem, do material cirúrgico e dos fármacos utilizados para analgesia e antibioticoprofilaxia.

A BoNT/A é uma terapêutica eficaz e segura quer para os doentes com hiperactividade vesical idiopática, quer para os doentes com hiperactividade vesical neurogénica. Contudo, são necessários mais estudos, com amostras maiores, para que o papel da BoNT/A seja claramente definido e para que linhas de orientação mais consensuais sejam estabelecidas.

AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento ao Prof. Dr. Francisco Rolo e ao Dr. Ricardo Patrão pela disponibilidade e pela ajuda preciosa na realização deste trabalho.

Um agradecimento à minha família e ao meu namorado pelo enorme apoio em todos os momentos da elaboração deste trabalho.

Um grande obrigada às minhas amigas por tornarem este percurso mais fácil e agradável.

REFERÊNCIAS/ BIBLIOGRAFIA

¹Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al (2002) **Standardizations Sub-Committee of the International Continence Society: The standardization of terminology of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society.** *Neurourol Urodyn* 21:167-178.

²Drake M (2008) **Mechanisms of action of intravesical botulinum treatment in refractory detrusor overactivity.** *BJU International* 102(1):11-16.

³Chappel C, De Ridder D (2009) **The second-line management of idiopathic overactive bladder: what is the place of sacral neuromodulation and botulinum toxin-A in contemporary practice?** *BJU Int* 2009 104:1188-1190.

⁴Noe L, Sneering R, Patel B, Williamson T (2004) **The implications of poor medication persistence with treatment for overactive bladder.** *Manag Care Interface* 17:54-60.

⁵Dolly JO, Aoki KR (2006) **The structure and mode of action of different botulinum toxins.** *Eur J Neurol* 13:1-9.

⁶Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, et al. (2008) **Drug insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract.** *Nat Clin Pract Urol* 5:319-328.

⁷Chancellor M (2010) **Ten years single surgeon experience with botulinum toxin in the urinary tract; clinical observations and research discovery.** *Int Urol Nephrol* 42:383-391.

⁸ Sposito M (2009) **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de acção.** *Acta Fisiatr* 16 (1):25-37.

⁹ Smith CP, Fraser MO, Bartho L, et al. (2002) **Botulinum toxin A inhibits afferent nerve evoked bladder strip contractions.** *J Urol* 167(4):249.

¹⁰ Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, e tal. (2005) **Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV 1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactive.** *J Urol* 174(3):977-982.

¹¹ Groat WC (1997) **A neurologic basis for the overactive bladder.** *Urology* 50(6):36-52.

¹² Laet K, Wyndaele J (2005) **Adverse events after botulinum A toxin injection for neurogenic voiding disorders.** *Spinal Cord* 43:397-399.

¹³ Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, et al. (2009) **Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European Consensus Report.** *Eur Urol* 55:100-120.

¹⁴ Schurch B, Seze M, Denys P, et al. (2005) **Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study.** *J Urol* 174(1):196-200.

¹⁵ Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, et al. (2009) **Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin or refractory overactive bladder.** *J Urol* 181:2608-2615.

¹⁶ Gomez C, Kanagarajah P, Gousse A (2010) **The use of botulinum toxin A in idiopathic overactive bladder syndrome.** *Curr Urol Rep* 11:353-359.

¹⁷ Schurch B (2006) **Botulinum Toxin for the Management of Bladder Dysfunction.** *Drugs* 66 (10):1301-1318.

¹⁸ Reitz A, Stohrer M, Kramer G, et al. (2004) **European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogénica detrusor overactivity.** *Eur Urol* 45:510-515.

¹⁹ Schurch B, de Seze M, Denys P, et al. (2005) **Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study.** *J Urol* 174:196-200.

²⁰ Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, et al. (2005) **A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin.** *J Urol* 174(3):984-989.

²¹ de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, et al. (1999) **Functional repair of motor endplates after botulinum neutotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity**

between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 96(6):3200-3205.

²² Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, et al. (2006) **Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 68:1193-1197.**

²³ Harper M, Popat RB, Dasgupta R, et al. (2003) **A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int* 92(3):325-326.**

²⁴ Frevert J (2009) **Xeomin is free from complexing proteins. *Toxicon* 54:697-701.**

²⁵ Kuo H, Liao C, Chung S (2010) **Adverse events of intravesical botulinum toxin A injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol* 58:919-926.**

²⁶ Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, et al. (2004) **Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 63:1071-1075.**

²⁷ Gamé X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y et al. (2008) **Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 53(3):613-618.**

²⁸ Kuo HC (2006) **Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity?**

Urology 68:993-997.

²⁹ White WM, Pickens RB, Doggweiler R, et al. (2008) **Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population.** *J Urol* 180(6):2522-

2526.

³⁰ KUO (2008) **Therapeutic satisfaction and dissatisfaction in patients with spinal cord lesions and detrusor sphincter dyssynergia who received detrusor botulinum toxin A injection.** *Urol* 72:1056:1060.